

Delivery of biologically active material in a liposomal formulation for administration into the mouth**Publication number:** JP2000510841T**Also published as:****Publication date:** 2000-08-22

WO9742938 (A)

Inventor:

EP0928189 (A1)

Applicant:

US5891465 (A1)

Classification:

EP0928189 (A4)

- **international:** A61K9/127; A61K9/127; (IPC1-7): A61K9/127

EP0928189 (A0)

- **european:** A61K9/00M14; A61K9/00M18D; A61K9/127;
A61K9/127P**Application number:** JP19970540877T 19970421**Priority number(s):** WO1997US06618 19970421; US19960645894
19960514**Report a data error here**

Abstract not available for JP2000510841T

Abstract of corresponding document: **US5891465**

The present invention provides compositions and methods of administering nutritional supplements. The compositions and methods of the present invention are based on nutritional supplements that are encapsulated in lipid vesicles for administration as an aerosol or liquid droplet spray.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2000-510841

(P2000-510841A)

(43)公表日 平成12年8月22日 (2000.8.22)

(51)Int.Cl.
A 61 K 9/127

識別記号

F I
A 61 K 9/127

マーク (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 28 頁)

(21)出願番号 (86) (22)出願日 (85)翻訳文提出日 (86)国際出願番号 (87)国際公開番号 (87)国際公開日 (31)優先権主張番号 (32)優先日 (33)優先権主張国 (81)指定国	特願平9-540877 平成9年4月21日(1997.4.21) 平成10年11月16日(1998.11.16) PCT/US97/06618 WO97/42938 平成9年11月20日(1997.11.20) 08/645, 894 平成8年5月14日(1996.5.14) 米国(US) EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), CA, JP, YU	(71)出願人 バイオゾーン ラボラトリーズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 94565, ピットバーグ, ガルシア アベニュー 580 (72)発明者 ケラー, ブライアン シー. アメリカ合衆国 カリフォルニア 94509, アンティオーク, プロケット コート 2507 (72)発明者 フィッシャー, ダニエル エル. アメリカ合衆国 カリフォルニア 94523, プレザントヒル, マーリー ロード 36 (74)代理人 弁理士 山本 秀策
--	--	--

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 口への投与のためのリポソーム処方物での生物学的活性物質の送達

(57)【要約】

本発明は、栄養補充物を投与する組成物および方法を提供する。本発明の組成物および方法は、エアロゾルまたは液体小滴スプレーとしての投与のために脂質ベシクルにカプセル化されている栄養補充物に基づく。

【特許請求の範囲】

1. 経口投与のための脂質カプセル化形態中に因子を含むエアロゾルまたはスプレーを含む、被験体へ因子を投与するための組成物。
2. 前記因子が、*Ginkgo biloba*抽出物、カワ (Kava Kava) 抽出物、朝鮮人参抽出物、ノコギリパルメット抽出物、グルコサミン硫酸塩、ピコリン酸クロム、ミルクシスル (Milk thistle) 抽出物、ブドウ種子抽出物、マオウ抽出物、メラトニン、エキネシア (Echinacea)、Co-Q10補充物、水溶性ビタミン、脂溶性ビタミン、およびこれらの 2 つ以上の組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載の組成物。
3. 前記因子が薬物である、請求項 1 に記載の組成物。
4. 前記薬物が、心血管の薬剤、中枢神経系に効果のある薬剤、抗菌剤、および抗ウイルス剤からなる群から選択される、請求項 3 に記載の組成物。
5. 前記エアロゾルまたはスプレーが機械的ポンプ送達デバイスによって提供される、請求項 1 に記載の組成物。
6. 前記因子が、レシチン、セラミド、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン (phosphatidylcholine)、ホスファチジルセリン、およびカルジオリピンからなる群から選択される 1 つ以上の脂質を含む脂質ベシクルまたはリポソームにカプセル化される、請求項 1 に記載の組成物。
7. 請求項 1 に記載の組成物を含む、機械的ポンプ送達デバイス。
8. 前記組成物が、経口投与された前記因子の固体形態に比較した場合に、バイオアベイラビリティーにおける約 20% ~ 約 50% の増大を提供する、請求項 1 に記載の組成物。
9. 前記組成物が、経口投与された前記因子の固体形態に比較した場合に、バイオアベイラビリティーにおける約 30% の増大を提供する、請求項 8 に記載の組成物。
10. 脂質カプセル化形態における該因子を含むエアロゾルまたはスプレーを経口投与する工程を含む、被験体に因子を投与するための方法。
11. 前記因子が舌下吸収される、請求項 10 に記載の方法。

12. 前記因子が、*Ginkgo biloba*抽出物、カワ抽出物、朝鮮人參抽出物、ノコギリパルメット抽出物、グルコサミン硫酸塩、ピコリン酸ナトリウム、ミルクシスル抽出物、ブドウ種子抽出物、マオウ抽出物、メラトニン、エキネシア、Co-Q10補充物、水溶性ビタミン、脂溶性ビタミン、およびこれらの2つ以上の組合せからなる群から選択される、請求項10に記載の方法。

13. 前記因子が薬物である、請求項10に記載の方法。

14. 前記薬物が、心血管の薬剤、中枢神経系に効果のある薬剤、抗菌剤、および抗ウイルス剤からなる群から選択される、請求項13に記載の方法。

15. 前記エアロゾルまたはスプレーが機械的ポンプ送達デバイスによって提供される、請求項10に記載の方法。

16. 前記因子が、レシチン、セラミド、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン(phosphatidylcholine)、ホスファチジルセリン、およびカルジオリピンからなる群から選択される1つ以上の脂質を含む脂質ベシクルにカプセル化される、請求項10に記載の方法。

17. 前記方法が、経口投与された前記因子の固体形態に比較した場合に、バイオアベイラビリティーにおける約20%～約50%の増大を提供する、請求項10に記載の方法。

18. 前記方法が、経口投与された前記因子の固体形態に比較した場合に、バイオアベイラビリティーにおける約30%の増大を提供する、請求項17に記載の方法。

19. 脂質カプセル化形態における該因子を含むエアロゾルまたはスプレーを経鼻投与する工程を含む、因子を被験体に投与するための方法。

20. 前記因子が薬物である、請求項19に記載の方法。

21. 前記薬物が、心血管の薬剤、中枢神経系に効果のある薬剤、抗菌剤、および抗ウイルス剤からなる群から選択される、請求項20に記載の方法。

22. 前記エアロゾルまたはスプレーが機械的ポンプ送達デバイスによって提供される、請求項19に記載の方法。

23. 前記因子が、レシチン、セラミド、ホスファチジルエタノールアミン、ホ

スファチジルコリン(phosphatidylcholine)、ホスファチジルセリン、およびカルジオリピンからなる群から選択される1つ以上の脂質を含む脂質ベシクルにカプセル化される、請求項19に記載の方法。

24. 前記方法が、経口投与された前記因子の固体形態に比較した場合に、バイオアベイラビリティーにおける約20%～約50%の増大を提供する、請求項19に記載の方法。

25. 前記組成物が重量割合において、約0.25～約20%のレシチン、約0.025～約2%のコレステロールまたは別の動物ステロールまたは植物ステロール、約0.01～約3%の酢酸トコフェロールまたは別の抗酸化剤、約0.05～約0.4%のメラトニン、約0.1～約20%のグリセリン、ポロピレングリコールまたはブチレングリコール、約0.1～約10%のエタノール、イソプロパノールまたはSDアルコール、約0.015～約4%の防腐剤、および約2～約99.9%の水を含む、請求項1に記載の組成物。

26. 請求項25の組成物を含む、機械的ポンプ送達デバイス。

27. 前記組成物が重量割合において、約0.25～約20%のレシチン、約0.025～約2%のコレステロールまたは別の動物ステロールまたは植物ステロール、約0.01～約3%の酢酸トコフェロールまたは別の抗酸化剤、約0.05～約6%のカワ、約0.1～約20%のグリセリン、ポロピレングリコールまたはブチレングリコール、約0.1～約10%のエタノール、イソプロパノールまたはSDアルコール、約0.015～約4%の防腐剤、および約2～約99.9%の水を含む、請求項1に記載の組成物。

28. 請求項27の組成物を含む、機械的ポンプ送達デバイス。

29. 前記組成物が重量割合において、約0.25～約20%のレシチン、約0.025～約2%のコレステロールまたは別の動物ステロールまたは植物ステロール、約0.01～約3%の酢酸トコフェロールまたは別の抗酸化剤、約0.1～約4%の補酵素Q10、約0.1～約20%のグリセリン、ポロピレングリコールまたはブチレングリコール、約0.1～約10%のエタノール、イソプロパノールまたはSDアルコール、約0.015～約4%の防腐剤、および約2～約99.9%の水を含む、請求項1に記載の組

成物。

30. 請求項29の組成物を含む、機械的ポンプ送達デバイス。

31. 前記組成物が重量割合において、約0.25～約20%のレシチン、約0.025～約2%のコレステロールまたは別の動物ステロールまたは植物ステロール、約0.01～約3%の酢酸トコフェロールまたは別の抗酸化剤、約0.001～約1%のピコリン酸クロム、約0.1～約20%のグリセリン、ポロピレングリコールまたはブチレングリコール、約0.1～約10%のエタノール、イソプロパノールまたはSDアルコール、約0.015～約4%の防腐剤、および約2～約99.9%の水を含む、請求項1に記載の組成物。

32. 請求項31の組成物を含む、機械的ポンプ送達デバイス。

【発明の詳細な説明】

口への投与のためのリポソーム処方物での生物学的活性物質の送達

技術分野

本発明は、経口または経鼻投与された栄養補充物（特に、薬草および植物抽出物）、ならびに経口または経鼻投与された薬学的に活性な因子（特に、薬物）の分野に関する。本発明は、詳細には、局所または全身的作用のために、舌下（詳細には、舌の下および頬と歯肉の間）吸収され得るか、または経鼻投与され得る脂質カプセル化薬物または栄養補充物を含む、エアロゾルまたはスプレー組成物の送達のための処方物および方法に関する。

背景技術

栄養補充物および薬学的因子は、代表的には、経口摂取される固体投薬処方物として提供される。固体投薬形態の例は、コート錠剤、圧縮錠剤、圧縮カプセル、および2部分ゼラチンカプセルを含む。このような形態は、容易かつ比較的安価に製造され、容易に調剤され得、そしてかなり安定であるという利点を有する。投薬形態は、化合物の吸収およびバイオアベイラビリティーに影響する重要な因子である。

薬物および栄養補充物の固体投薬処方物は、補充物における成分の多くが胃酸によって分解されるという不利益を有する。胃における分解は、経口投与された固体因子への治療応答の減少を生じる。分解は、薬用目的で摂取される植物抽出物のような薬物および栄養補充物の効果を制限する、重要な因子であり得る。

固体投薬形態の別の不利益は、一部の人々が固体形態を飲み込み得ないか、このような「丸剤」を摂取したがらないということである。さらに、咽頭反射作用は錠剤サイズへの障壁を提供する。固体形態のサイズが増大すると、固体形態の飲み込み障害を有する人々の割合もまた増大する。この問題は、医療または他の目的のために摂取される多数の薬学的因子および栄養補充物の投与のように、分解を克服するために高用量が必要な場合に、特に深刻である。

口の中に投与される物質の活性は、血流に到達する物質の量、および血流に到達する速度に大きく依存する。吸収の速度および程度を増大させることによって

、物質の活性は増大され、従って経口処方において必要とされる量を減少させ得る。物質のアペイラビリティーを増大させることは、物質送達の分野において、および任意の疾患または障害の処置において、ますます重要になってきている。しかし、一般的に、この焦点は栄養補充物には適用されていない。

用語アペイラビリティーは、吸収の完全さを示すために使用される。用語バイオアペイラビリティーは、インビボでのアペイラビリティーの臨床的な記載のための用語であり、そして血流に到達する物質の程度を示す。バイオアペイラビリティーは、最終的にインタクトに吸収される、投与された用量の部分または割合として定義される。(RowlandおよびTozer, 「Clinical Pharmacokinetics:Concepts and Applications」 (1980)、16~31頁。)

吸収の速度または速さ、ならびに投与された量に対する活性物質の量の程度および割合は、いくつかの因子に依存する。最も重要な因子は、1)投薬形態および送達系、2)薬物の物理化学的特性（特に可溶性）、3)用量、4)投与の部位、5)吸収部位の脈管化、6)吸収表面との接触時間、および7)吸収部位のpHを含む。(MutschlerおよびDerendorf, 「Drug Actions:Basic principles And Therapeutic Aspect」、(英語版1995)、11~26頁。)

固体投薬形態は、経口投与に続いて、2段階プロセスによって吸収される。この2段階プロセスは、作用開始を遅延させ、そして患者による治療応答を遅くし得る吸収プロセスにおける速度制限段階であり得る。2段階プロセスは、1)固体投薬物の溶解、および2)溶液における薬物の吸収である。

経口投与される多くの化合物が、弱酸性または弱塩基性として化学的に規定され、そして非イオン化およびイオン化形態の間の平衡物として溶液中に存在する。化合物のより大きいイオン化を好むpH側の膜への化合物の蓄積の増加は、pH分配仮説を導く。この仮説によると、非イオン化非極性薬物のみが膜を透過し、そして非イオン化種の濃度の平衡が膜の両側で等しくなる。非イオン化形態は、膜を透過するに十分に親油性であると考えられる。そうでなければ、pHに関わらず、吸収は起こらない。吸収部位での非イオン化化合物の画分は、Henderson-Hasselbalch

batch平衡に従って、化合物のpHおよびpKaの両方によって制御される。(GoodmanおよびGilman 「The Pharmacological Basis of Therapeutics」、第9版、(1996) 4~22頁。)

口および喉の粘膜は、高度に脈管化され、そして親油性、非イオン化化合物の吸収に良好に適する。吸収のこれらの経路は、作用の迅速な開始を有することが必要とされるか、または経口摂取される場合に良く吸収されない化合物のために特に有利である。この投与の経路は、化合物を損害し得、そしてそれらを不活性化し得る消化酵素および消化管の高酸性への、化合物の曝露を回避する。

舌下または頬経路による投与は、吸収の際の直後の肝臓酵素からの初回通過効果をさらに回避する。用語初回通過効果は、腸壁および肝臓への最初の曝露の間に代謝される薬物の画分を特徴付けるために使用される。消化管から吸収される全ての化合物は、全身性循環へ侵入する前に、門脈および肝臓へ行く。これは、消化管粘膜の膜を通って吸収されている薬物が、肝臓を通過しなくてはならない全身循環に到達し得ることを意味する。

舌下送達され、迅速な開始およびより大きいバイオアベイラビリティーに到達する、いくつかの生物学的に活性な化合物が存在する。例えば、ニトログリセリン錠剤を舌の下に投与することにより、高度に脈管化された毛細血管叢を通じての血流中への迅速な吸収の利点によって、迅速な開始が達成される。さらに、この経路は、化合物が代謝酵素系への最初の曝露で高度に代謝される肝臓を回避する。口における吸収のために経口投与される化合物の別の例は、メチルテストステロンである。頬粘膜を通して全身循環に吸収されるために設計されている錠剤形態で提供されると、この経路は経口錠剤の2倍のアンドロゲン活性を提供する。ビタミンのような化合物の投与への別のアプローチは、Deihlの米国特許第4,525,341号に開示される。これは、キャリアガスに分散された懸濁液の小滴の形態において肺に投与されるエアロゾルの生産を含む。しかし、経口吸収のための入手可能な化合物は、脂質カプセル化の形態において処方されていない。

種々の産物の取り込みを促進するか、または送達を容易にする、種々のリポソーム産物が公知である。例えば、リポソームキャリアの非経口的および局所的使用が、不利な環境に対して薬物を保護し、そして血液中を循環している間、また

は皮膚のような標的組織への固定の後に、薬物の制御放出を提供することが報告されている。「Liposome Technology」、第2版、第1巻(1993)、G. Gregoria dis編、CRC Press, Boca Raton, Florida. Mezeiによって、Minoxidil®のような薬物の局所的投与が(米国特許第4,897,269号)に、ならびにリポソームカプセル化オピオイド鎮痛剤の肺投与が(米国特許第5,451,408号)に報告されている。Mezeiはまた、局所的リポソーム局所麻酔剤産物の使用が、粘膜被覆表面の局所麻酔の产生において有用であるという報告をしている(米国特許第4,937,078号)。

投与の舌下経路および脂質カプセル化の使用の前記の利点にも関わらず、これらの2つの方法は、薬物および栄養補充物送達(特に、エアロゾルまたはスプレー送達形態において)に組み合わされて適用されていない。本発明は、因子(例えば、薬物および栄養補充物)を投与するための新規な送達系を提供する。ここで、因子は脂質ベシクルまたはリポソーム中に脂質カプセル化され、そして引き続く口、喉および/または消化管への吸収のために、エアロゾルまたはスプレーとして口中へ投与される。実施例において提供される結果は、このような脂質カプセル化エアロゾルまたはスプレー処方物が、バイオアベイラビリティーにおける増大、および広範な種々の薬学的因子および栄養補充物について改善された治療応答を提供することを示す。

発明の要旨

本発明は、脂質カプセル化形態において因子を含むエアロゾルまたはスプレーを含む因子(例えば、薬物、ホルモン、および栄養補充物)の処方物を提供する。本発明の因子は、精製成分(例えば、薬物および精製ビタミンまたはミネラル)、ならびに植物抽出物のような半精製成分を含む。

本発明の脂質カプセル化栄養補充物は、レシチン、セラミド、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン(phosphatidylcholine)、ホスファチジルセリン、カルジオリピンなどからなる脂質ベシクルおよび/またはリポソームを含む。さらに、本発明の組成物は、種々の型の脂質ベシクルおよび/またはリポソーム、多重層ベシクルおよび単層ベシクルを含む。

本発明の組成物は、公知のエアロゾルまたはポンプスプレー送達デバイスを用いて、エアロゾルまたはスプレーとしての投与のために処方されることが意図される。これらは、粗液体スプレー、ガス状キャリア（例えば、酸素、窒素、または炭化水素噴霧剤）における液体小滴のコロイド懸濁液のエアロゾル、およびキャリアにおける液体小滴の一時的懸濁液を含む。

本発明はさらに、因子（例えば、薬物または栄養補充物）を被験体に投与するための改善された方法を提供する。ここで、改善点は、脂質カプセル化因子をエアロゾルまたはスプレーとして、引き続く舌下または頬吸収のために経口投与すること、または脂質カプセル化因子を、エアロゾルまたはスプレーとして、引き続く局所的または全身的作用のために経鼻投与することを含む。

好ましい実施態様の詳細な説明

本発明は、薬物、ホルモン、および栄養補充物のような薬剤を経口または経鼻投与するための組成物および方法を提供する。詳細には、本発明は、1つ以上の脂質カプセル化剤を含有するエアロゾルまたはスプレーを含む経口または経鼻投与用薬剤のための処方物を提供する。本発明はさらに、脂質でカプセル化剤を含む経口または経鼻エアロゾルまたはスプレー処方物を送達するデバイスを提供する。本発明はさらに、薬剤を経口または経鼻投与するための方法を提供する。ここで、1つ以上の薬剤は、脂質カプセル化され、そしてエアロゾルまたはスプレーとして口または鼻腔中へそれぞれ供給される。本発明の組成物、デバイス、および方法は、特に舌下投与された場合、薬剤の吸収およびバイオアベイラビリティの割合を増大し、従って投与される薬剤の効力を増大し、そしてその量をおそらく減少させることによって、薬物および栄養補充物のような薬剤の投与のために以前に使用された従来の手段に対する改善を提供する。

本明細書中で使用される場合、薬剤は、被験体に投与されることを意図される任意の生物学的に活性な物質である。薬剤は、生物に投与された場合に、生物学的効果を発揮する場合、生物学的に活性である。本発明の組成物中に処方され得る薬剤は、薬物、ホルモン、および栄養補充物（例えば、植物抽出物およびビタミン）のような薬学的薬剤を含む。最も好ましい薬物は、迅速な開始または持続

する血液レベル（またはその両方）を必要とする薬物、例えば心血管薬剤および中枢神経系を標的化する薬剤、特にジゴキシン、アムリノン、およびミルリノンのような心血管薬剤；硝酸アミル、ニトログリセリン、イソソルビドジニトライト、イソソルビトモノニトライト、エリスリチルテトラニトライト、ペントエリスリトールテトラニトライトのような硝酸塩；モリシジン (*moricizine*) およびリドカインのような抗不整脈剤；ジルチアゼムおよびニフェジピン (*nifedapine*) のようなカルシウムチャンネル遮断剤；イソプロテレノール、メタラミノール、およびメトキサミンのような昇圧剤；プロプラノロール、メトプロロール (*metoprolol*)、アセプロトロール、チモロールブソプロロール (*busoprolol*)、およびエスマロール (*esmolol*) のような β アドレナリン作用性遮断剤である。他の降圧剤には、プラゾシン、硫酸グアナドレル、ヒドララジン、ミノキシジル、キナブリル、エナラブリル、ロサルタンカリウム (*Closartan potassium*)、フェントラミン、フェノキシベンズアミンHCl、トラゾリンHCl；カフェインのようなCNS刺激剤のような中枢神経系薬物、モルヒネ、オキシモルホン、スフェンタニルシートレート、フェンタニル、アルフェンタニルHCl、ヒドロモルホン、メルペリジン、ブトルファノール、ナルブフィン、デゾシン、アセトアミノフェン、NSAIDs、およびスマトリプタンのような鎮痛薬；クロルプロマジン、プロクロルプロマジン、シクラジン、ジフェニドール、スコバラミン、コルチコステロイド、カンナビノイド、およびオダンセトロン (*odansetron*) HClのような制吐剤/鎮吐薬；ベンゾジアゼピン、メプロバメート、およびブスピロンのような抗不安剤；アミトリプチリン、アモキサピン、ベンラファキシン、トラゾドン、およびフルオキセチンのような抗鬱剤；トリフロペラジン、チオリダジン、トリフロジアゼピン、ロキサピン、ピモジド、リチウムメチルフェナダート、および二水素化麦角アルカロイドのような抗精神病剤；エトクロルビノール (*ethchlorvynil*)、抱水クロラール、ドキサルアミンスクシネート (*doxalamine succinate*)、ジフェンヒドラミン、およびフェノバルビタールのような鎮静催眠剤；フェニトイン、バルプロ酸、メトスクシミド (*methsuxamide*)、およびカルバマゼピンのような抗痙攣剤；臭化ミバクリウムおよび臭化パンクロニウムのような筋弛緩剤；ベンストロビン (*benstropine*)、トリヘキシフェナダート、セレギリン、ドーパミン、

およびペルゴリドメシレートのような抗パーキンソン剤；エストラジオール、エストロン、プロゲステロン、エチニルエストラジオール、メドロキシプロゲステロン、メラトニン、およびオクトレオチドアセテートのようなホルモン；ならびにペニシリンG、チカルシリン、トプラマイシン、エリスロマイシン、ゲンタマイシン、モキサラクタム、セファドリン(*cephadrine*)、およびクロラムフェニコールのような抗生物質が挙げられる。

本明細書中で使用される場合、栄養補充物は、被験体に食餌補充物として投与される任意の物質として定義される。脂質ベシクルにトラップされ得るかまたは結合し得る任意の形態の栄養補充物が、本発明の調製物に含まれ得る。このような補充物は、精製ビタミンもしくはミネラル、薬草、または植物抽出物であり得る。好ましい栄養補充物は、植物、特に薬草植物の抽出物である。このような栄養補充物の例には、*Ginkgo biloba*抽出物、カワ(*Kava Kava*)抽出物、朝鮮人参抽出物、ノコギリパルメット(*Saw Palmetto*)抽出物、グルコサミンスルフェート、ピコリン酸クロム(*chromium picolinate*)、ミルクシスル(*Milk thistle*)抽出物、ブドウ種子抽出物、マオウ抽出物、Co-Q10補充物、水溶性ビタミン(例えば、ビタミンCナイアシン、ビタミンB1およびビタミンB12)、および脂溶性ビタミン(例えば、ビタミンA、D、E、およびK)が挙げられる。以下の実施例には、メラトニン、カワ、エキネシア(*Echinacea*)、および補酵素Q10の形態が記載される。栄養補充物には、水溶性および脂溶性のもの両方が含まれる。このような活性な成分は、単一の薬剤、薬剤の組合せ、および他の所望の生物学的に活性な物質を取り込んだ組合せとして送達され得る。

一般に、本発明の脂質カプセル化薬剤は、種々のエアロゾルまたはポンプスプレー投与デバイス(例えば、当該分野で公知のポンプ作動型吸入器、アトマイザー、およびネブライザー)において投与され得る。さらに、広範な種々の香料成分が処方物中に取り込まれ得る。特定の非リポソーム成分は、脂質ベシクルまたはリポソーム内に含有されるかまたはそれと結合する活性成分の安定性およびバイオアベイラビリティーのいずれかを損なわない限り、重要ではない。また、Co Q₁₀処方物のような産物が、そうでない場合より血液レベルが比較的より安定のままである、均一な投薬レジメンを維持するために、日に複数回投与され得る。

利用されるべき特定の型の脂質/薬剤調製物を含む処方物に対する改変が、従来の技術に従って当業者により変化または最適化され得る。

リポソーム調製物自体は、異なる型のリポソーム（小さな単層ベシクル、大きな単層ベシクル、多重層ベシクル、またはオリゴ層ベシクルを含む）を含有し得る。さらに、このような脂質カプセル化形態の組合せが、約20nmから10ミクロンまで変化し得る範囲で使用され得る。注目すべきことに、カプセル化物質自体は、100%カプセル化されている必要はなく、そしてカプセル化率は、変化し得、そして約0.1%～約100%の範囲内で、好ましくは70～100%のカプセル化を伴って、変化および最適化され得る。最終調製物の粘度は、水のような水性溶液の粘度からペーストのような粘度までの範囲であり得る。さらに、脂質カプセル化処方物は、ゼラチンカプセルまたは他の経口的に利用可能な処方物中に適切な賦形剤および修飾剤とともに配置され得る。

本明細書中で使用される場合、薬剤は、脂質球の内部または表面に存在する場合に、脂質カプセル化されたといわれる。これには、例えば、より小さなベシクルを物質のまわりに融合すること、形成された脂質ベシクルもしくはリポソームの膜を通しての透過、物質を含む溶液内での脂質ベシクルもしくはリポソームの形成、または基質の脂質ベシクルもしくはリポソーム膜自体への結合のいずれかによる、閉鎖された脂質単層または二重層内への捕捉が挙げられる。このような処方物は、当該分野で一般に公知のものの代表例である。

上記のように、リポソームは、小さな単層ベシクル(SUV)、大きな単層ベシクル(LUV)、または多重層脂質ベシクル (MLV) として存在し得る。リポソームにおいて、脂質二重層は、主にリン脂質でできており、これは、両親媒性である；これらは、疎水性の頭および親水性の尾を有する。水溶液中で、脂質は、人工細胞のような閉鎖したベシクルを形成する層に配置される。リポソームは、存在する脂質層の数、リポソームの大きさ、および脂質組成に従って分類される。

本発明の処方物において脂質ベシクルおよびリポソームを形成するために使用される脂質は、天然に存在する脂質、合成によって作られた脂質、または半合成の脂質であり得る。当該分野で公知の任意の脂質または脂質様物質が、本発明の組成物を生成するために用いられ得る。これらにはレシチン、セラミド、ホスフ

アチジルエタノールアミン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、カルジオリピンなどが含まれるが、これらに限定されない。脂質ベシクルの調製のためのこのような脂質成分は、当該分野で周知である（例えば、米国特許第4,485,954号、および「Liposome Technology」、第2版、第I巻(1993)G.Gregoriadis編、CRC Press, Boca Raton, Floridaを参照のこと）。

使用される脂質の型および比率の選択は、所望の送達特性、薬剤、カプセル化が求められる脂質の型、および薬剤を脂質カプセル化するために用いる方法に基づく。本発明の組成物が、舌下、口内、および喉からの吸収もしくは保持、または鼻腔からの吸収について意図されるので、好ましい脂質は、口腔または鼻腔内の粘膜を介する迅速な吸収を促進し、室温で安定であり、そして容易にエアロゾルもしくはスプレー送達のために処方される型である。本発明の処方物において特に好ましいこれらの特性を備えた脂質には、リン脂質、特に高濃度のホスファチジルコリン（例えば、American LecithinまたはNattermann Phospholipid、33 Turner Road, Danbury, CT 06813-1908からPhospholipon 90の商品名で入手可能なもの）を含む高度に精製された非水素化レシチンが挙げられる。

本発明の脂質カプセル化組成物は、リポソームおよび脂質ベシクルを精製するための当該分野で公知の技術を使用して作製される。このような方法には、機械的方法（例えば、ボルテックスまたは振盪）による薄脂質水和(thin lipid hydration)、水性溶媒による有機溶媒の置換、脂質-界面活性剤混合ミセルの形成に続く界面活性剤の除去、サイズ変換または融合、およびpH調整が含まれるが、これらに限定されない。種々のこのような方法の総説は、以下によって提供される：AnselらLiposome Technology, Gregoriadis, G. (編) CRC Press, Boca Raton (1992)、Bangham A.D., Techniques in Lipid and Membrane biochemistry part II. Techniques in Life Sciences. Heskethら (編) Elsevier Biomedical, Ireland (1982)、Lasic, D.O., Biochem. J. 256:1-11 (1988)、Lichtenburgら, Methods of Biochem. Anal. 33:3317462 (1980)、ならびに米国特許第4,311,712号、同4,485,054号、同4,761,288号、および同4,937,078号。本明細書中で同定される全ての参照特許および他の刊行文献は、本明細書によってその全体が参考として援用される。

下記の実施例において、リポソームは、水和の間の機械的攪拌と組み合わせた溶媒乾燥/置換を使用して形成された。

一般に知られるように、種々のリポソームおよび脂質ベシクルの型が、リポソームまたは脂質ベシクルを生成する際に使用される特定の脂質混合物/比、および方法を変化させることによって生成され得る。例えば、脂質ベシクルはミセルとして形成され得、一方リポソームは、(1)水性媒体によって分散された多数の二分子ラメラから構成される多重層脂質ベシクル、(2)水溶液を含有する单一の球状脂質二重層から構成される単層脂質ベシクル、および/または(3)多数のベシクルから構成される多小胞脂質ベシクルとして形成され得る。好ましい組成物は、主として、リポソームから構成される。

上記のように、本発明の脂質カプセル化組成物は、種々の型およびサイズのリポソームおよび脂質ベシクルの混合物であり得るか、または1つ以上の優勢な型およびサイズを含有する組成物であり得るかの、いずれかである。後者の型の組成物のために、形成されたリポソームをサイズおよび型に基づいてグループに分離するための種々の方法が利用可能である。これらには、沈降を使用する分離、ゲル濾過、または孔質フィルターを介する押出が含まれるが、これらに限定されない。リポソームの型またはサイズの混合物を含有する組成物を作製するためには、リポソーム形成後、サイズ/型グループへのリポソームの分離のための手順は使用されない。

本発明の組成物は、エアロゾルまたはスプレーとしての投与のために処方されることが意図される。本明細書中で使用される場合、エアロゾルまたはスプレーは、約1~200 μ mの範囲の液滴サイズを有する液体エアロゾルまたはスプレーとして定義される。これらには、粗スプレー(coarse spray)、ガス状キャリア(例えば、酸素、窒素、または炭化水素噴霧剤)中の液滴のコロイド懸濁液、およびキャリア中の液滴の一時的な懸濁液が含まれる。

エアロゾルまたはスプレーのような液体組成物の効率的な送達を可能にする種々のデバイスが、現在利用可能である。このようなデバイスには、ポンプ作動デバイスおよび加圧デバイス(液化気体系、圧縮気体系、および別々の噴霧/濃縮系)、Sciarra, J. 1644頁(Remington's Pharmaceutical Sciences, 第15版,

Hoover, J.E.編 Easton Pa. 1975) が含まれるが、これらに限定されない。市販されているエアロゾル送達デバイスは、Sprayette IV (Calmer Dispensing Systems, Inc.) を含む。費用および送達の要因に基づく、本発明の最も好ましいデバイスは、機械的ポンプ装置である。

脂質カプセル化薬剤に加えて、本発明の組成物は、1つ以上のさらなる成分をさらに含み得、これにはコーンシロップ、ハチミツ、ソルビトール、砂糖、サッカリン、ステビア、またはアスパルテームのような甘味料、ならびに水酸化ナトリウム、塩酸、およびリン酸カリウムのような緩衝剤、カフェイン、クエン酸、ヒドロキシクエン酸が含まれるが、これらに限定されない。

本発明処方物の成分は、精製された大豆レシチンまたは卵レシチンを約0.10～50%の濃度で、コレステロールまたは別の動物ステロールもしくは植物ステロールを約0.001～5%の濃度で、トコフェロールおよび/またはパルミチン酸アスコルバルのような別の抗酸化剤および/またはBHAおよび/またはBHTを約0.01～約3%の濃度で、グリセリンまたはプロピレングリコールまたはブチレングリコールを約0.1～約20%の濃度で、エタノールまたはイソプロピルアルコールまたはSDアルコールを約0.1～約10%の濃度で、ベンジルアルコールまたは他の保存剤（例えば、安息香酸ナトリウムまたはソルビン酸カリウムまたは柑橘類種子抽出物）を約0.015～約4%の濃度で、ビタミン、栄養補助剤、ホルモン、植物抽出物、薬剤、または他の生物学的活性成分を約0.001～99.9%の濃度で、香料または他の味覚遮蔽成分（例えば、天然のハッカ油、メントール、合成イチゴ香料、オレンジ香料、チョコレート、バニラ香料）を約0.01～10%の濃度で、可溶化剤または界面活性剤（例えば、ポリソルベート20またはポリソルベート80）を約0.01%の濃度で、ならびに精製水を約2～約99.9%で、含み得る。

本発明の組成物を構成する最小限の成分は、約5～99.9%の精製水；約0.1～50%の精製リン脂質；0.001～90%の活性成分；必要であれば約1～15%の溶媒；および約0.05～5%の保存剤を含む。

本発明の脂質/薬剤送達系は、予想外に有益である。なぜなら、それは非侵襲性であり、そして水溶液の脂質カプセル化およびエアロゾルまたはスプレー投与が、薬剤の増強された吸収特性を提供するからである。本発明の脂質カプセル化

スプレーまたはエアロゾルは、固体投与形態と比較した場合、薬剤のバイオアベイラビリティーにおいて約20~100%の増加を提供することが意図される。より好ましくは、組成物は、例えば錠剤によって胃腸管へ送達される同程度の用量と比較して、長期間にわたって薬剤のバイオアベイラビリティーにおいて約30~50%の増加を提供する。

本発明は、薬剤を被験体に投与する方法をさらに提供し、これは、エアロゾルまたはスプレーとしての、本明細書中で記載される脂質カプセル化薬剤の経口または経鼻投与を含む。さらに、この方法は、コンプライアンスを改善する送達経路を提供する。

任意の被験体が、本発明の組成物を投与され得る。このような被験体は、ヒト、ならびに他の哺乳動物または鳥類、およびトカゲを含む。因子（例えば、栄養補充物）は、飼い馴らされた哺乳動物（例えば、ペットおよび家畜）の食事における成分となる。

投与される場合、本発明の組成物は、最適には、因子の舌下吸収に十分な時間にわたって口腔内に保持される。吸収を得るために必要な時間は、主に、脂質粒子の型、脂質コートを形成する脂質、カプセル化された因子、および使用される送達系に基づいて変化する。当業者は、例えば舌下吸収を達成するために必要とされる時間を容易に決定し得、そして所定の生成物について送達を最適化するためのこれらのパラメータを変化させ得る。あるいは、本発明の組成物は、後の局所的有効性または全身的活性のために、鼻腔へ投与される。

下記の実施例において、脂質カプセル化メラトニンスプレーは、錠剤形態において経口投与されたメラトニンと比較した場合、8時間にわたって、メラトニンのバイオアベイラビリティーにおいて約33%の増加を提供することが見出された。さらに、脂質カプセル化スプレーの投与の1/2時間後には眠気が観察されたが、一方、錠剤形態の投与の4時間後には1回のあくびが観察されたのみであった。

以下の実施例は、本発明を限定するのではなく、例示することが意図される。

実施例 1

リポソームのメラトニンスプレー処方#1

	% w/w
精製レシチン (Phospholipon 90)	2.00
コレステロール	0.20
酢酸トコフェロール	0.40
メラトニン	0.22
ピリドキシンHCl	0.05
グリセリン	7.50
エチルアルコール	1.00
安息香酸ナトリウム	0.15
ポリソルベート20	1.00
香料	1.00
クエン酸	0.15
Spevia/天然甘味料	0.25
柑橘類種子抽出物	0.05
精製水、USP	qs.ad.

構成成分レシチン、エチルアルコール、酢酸トコフェロール、コレステロールおよびグリセリンを、大容量のフラスコ中で混ぜ合わせ、そして調合のために保存した。

メラトニンを、測定した量の前述の混合物に添加し、そして混合物を混合しながら55℃に加熱した。

別のビーカー中で、水、ピリドキシン、安息香酸ナトリウム、ポリソルベート20、およびクエン酸を混合し、そして50℃に加熱した。

水混合物を、750~1500rpmで30分間、高速度高剪断均質化ミキサー (high shear homogenizing mixer) で激しく混合しながら、メラトニン混合物に添加した。

ホモジナイザーを停止させ、そして溶液をマグネットイックプレート上に配置し、パラフィルムで被覆し、そして室温に冷えるまでマグネットイックスターラーで混

合した。香料および柑橘類種子抽出物を添加し、そして溶液を適切なスプレーディスペンサーに配置した。

400×拡大率で偏光を有する光学顕微鏡下での調製物の分析により、多重層の脂質ベシクル (MLV) および単層脂質ベシクルの両方の存在を確認した。

異なる投与経路を用いたメラトニン (3mg) の類似した用量を比較するための研究を行った。3mgの経口メラトニンタブレットを、ポンプ噴霧器を用いて舌下に投与したリポソームにカプセル化されたメラトニンスプレーと比較した。

研究は医師の指揮の下で行った。可能である場合には減弱した人口光を用いて、日中血液サンプル収集 (8:00A.M.) を8時間にわたって取得した。次いで、血液検体を、保証血漿 (血清) に分離し、そして直ちに凍結させた。これは、メラトニンの実験投与の両方について、暗所で正確なスケジュールで行った。血液サンプルを、メラトニン濃度の検出のためにラジオイムノアッセイ (RIA) によって分析した。

実験の日に、ベースライン「0」メラトニンレベルを採取した。メラトニンリポソームスプレー処方の2つのスプレーを、口の舌下領域に適用した。唾液を数分間集積させ、次いで嚥下させた。血液サンプルを、1/2時間、1時間、1.5時間、2時間、4時間、6時間、および8時間に採取した。

1週間後 (メラトニンスプレーの適切な洗い流しを保証するために)、同じ順序および手順を3mgの経口メラトニンタブレットについて行った。全てのサンプルを、ドライアイス中に注意深く包装した後に保証された参考研究所に送付し、そして適切な取り扱いおよびラジオイムノアッセイ (RIA) 評価を保証するため、オーバーナイト急行郵便によって送付した。

メラトニンのリポソームのスプレー

サンプル「0」ベースライン

サンプル (1) -1/2時間

採血

被験体の留意点および観察

使用のためにスプレーボトルを数回振盪しそして準備した。2つのスプレーを、舌の下に適用し、舌下に保持させ、次いで2分後に嚥下させた。

傾眠が留意され、弛緩が開始する—睡眠の実際の兆候はない、良好な穏やかな効果

サンプル (2) - 1 時間	より明白な平穏さおよび弛緩；傾眠または眩暈の感覚はない
サンプル (3) - 1 1/2 時間	集中する能力がより明白になる；最後の食物摂取から 3 時間
サンプル (4) - 2 時間	問題なし - 3 ~ 4 回欠伸をするが、転寝はない
サンプル (5) - 4 時間	かなりの欠伸；眩暈または傾眠はない
サンプル (6) - 6 時間	重大な効果はない、さらなる欠伸はない、眩暈は少ない。車の運転および単調な作業に問題はない
サンプル (7) - 8 時間	有意な効果なし

経口タブレット 3.0mg メラトニン

サンプル (1) - 1/2 時間	効果なし
サンプル (2) - 1 時間	効果なし
サンプル (3) - 1 1/2 時間	効果なし
サンプル (4) - 2 時間	効果なし
サンプル (5) - 4 時間	昼食をとりにいくための運転中に 1 回欠伸をした
サンプル (6) - 6 時間	効果なし
サンプル (7) - 8 時間	効果なし

<u>試験</u>	<u>結果</u>	<u>成体参考範囲</u>
メラトニン (血漿)		暗所サイクル 20 ~ 80 pg/ml
サンプル 0 ベースライン	39.5 pg/ml	
サンプル 1 0.5 時間	268 pg/ml	
サンプル 2 1 時間	324 pg/ml	
サンプル 3 1.5 時間	335 pg/ml	日中または明るい光レベルは、12 pg/ml 未満に低下し得る
サンプル 4 2 時間	195 pg/ml	
サンプル 5 4 時間	276 pg/ml	

サンプル6 6時間 341pg/ml
 サンプル7 8時間 204pg/ml

<u>試験</u>	<u>結果</u>	<u>成体参考範囲</u>	
メラトニン (血漿)		暗所サイクル	
		20~80pg/ml	
	<u>Tab</u> SL		
サンプル0 ベースライン	39.5	53.9pg/ml	
サンプル1 0.5時間	268	314pg/ml	日中または明るい光レベルは、12 pg/ml未満に低下し得る
サンプル2 1時間	324	218pg/ml	
サンプル3 1.5時間	335	352pg/ml	
サンプル4 2時間	195	428pg/ml	
サンプル5 4時間	276	362pg/ml	
サンプル6 6時間	341	376pg/ml	
サンプル7 8時間	204	417pg/ml	

メラトニンリポソームスプレーの絶対バイオアベイラビリティー

時間 (時間)	血液濃度 pg/ml	時間間隔 (時間)	平均濃度 pg/ml	面積 pg×時間/ml
0.0	53.9	0		
0.5	314	0.5	91.97	91.97
1.0	218	0.5	133	133
1.5	352	0.5	142.5	142.5
2.0	428	0.5	195	195
4.0	362	2.0	790	790
6.0	376	2.0	738	738
8.0	417	2.0	793	793
<u>合計面積</u>				2883.5

メラトニン経口タブレットの絶対バイオアベイラビリティー

時間 (時間)	血清濃度 pg/ml	持続時間 (時間)	平均濃度 pg/ml	面積 pgX時間/ml
0.0	39.5	0		
0.5	268	0.5	76.87	76.87
1.0	324	0.5	148	148
1.5	335	0.5	164.75	164.75
2.0	195	0.5	132.5	132.5
4.0	276	2.0	471	471
6.0	341	2.0	617	617
8.0	204	2.0	545	545
合計面積				2155.12

本研究は、リポソームスプレーを用いた薬物投与および送達の新規方法を探索することによる治療的効率を示す。本方法のスプレーは、活性成分の迅速な吸収にユニークに起因し、内部頸静脈を介し、そして体循環への輸送ならびに吸収の持続部位のために効果のより長い持続時間を有する。本方法は、消化管からの吸収、腸管粘膜を通過する肝門脈静脈への輸送、肝臓へのおよび肝臓を通過する輸送、ならびに血流への輸送に依存する経口投与されたタブレット投薬により優れている。

リポソームにカプセル化されたメラトニンは、経口投与固体タブレットに比較した場合、バイオアベイラビリティーにおいて約25%の増大を提供した。脂質にカプセル化されたスプレーは、傾眠を誘導するに十分な血清濃度を達成するのに必要な時間をさらに減少させた。経口投与したメラトニンタブレットは、投与の4時間後に欠伸を付随することが見出されたが、脂質にカプセル化されたスプレーは、投与の1/2時間後に欠伸を付随した。

10~15分以内に睡眠が誘導されない場合には、メラトニンの低毒素のために、

スプレー適用が優れた結果を伴って繰り返され得ることが示唆される。

実施例 2

リポソームの食欲抑制スプレー

	%w/w
レシチン (Phospholipon90)	2.00
酢酸トコフェロール	0.40
ヒドロキシクエン酸	25.00
グリセリン	5.00
エチルアルコール	1.25
ポリソルベート20	3.00
ピコリン酸クロム	0.025
柑橘類種子抽出物	0.05
K ⁺ ソルベート	0.10
安息香酸Na ⁺	0.15
天然甘味料	0.25
精製水、USP	qs.ad.

構成成分レシチン、エチルアルコール、酢酸トコフェロール、コレステロールおよびグリセリンを、大容量のフラスコ中で混ぜ合わせ、そして調合のために保存する。

別のビーカー中で、水、ヒドロキシクエン酸、グリセリン、ポリソルベート20、ピコリン酸クロムを混合し、そして50℃に加熱した。

水混合物を、750~1500rpmで30分間、高速度高剪断均質化ミキサーで激しく混合しながら、脂質混合物に添加した。

ホモジナイザーを停止させ、そして溶液をマグネティックプレート上に配置し、パラフィルムで被覆し、そして室温に冷えるまでマグネティックスターラーで混合した。香料および柑橘類種子抽出物を添加し、そして溶液を適切なスプレーディスペンサーに配置した。

溶液を適切なスプレーディスペンサーに配置した。

400×拡大率で偏光を有する光学顕微鏡下での調製物の分析により、多重層脂質ベシクル (MLV) および単層の脂質ベシクルの両方の存在を確認した。

以下の組成物の各々を、配合の間に水混合物の脂質混合物に添加した活性成分とともに上記のように処方した。

実施例3

産物：カワ (Kava Kava) (30%) スプレー

成分：	%
脱イオン水	72.17
グリセリン	12.50
ポリソルベート-20	2.00
レシチン	1.50
エチルアルコール	1.00
柑橘類種子抽出物	0.50
酢酸トコフェロール	0.25
天然甘味料(ステビア)	0.25
香料 (天然パッションフルーツ & 天然バニラミント抽出物)	0.75
ソルビン酸カリウム	0.10
クエン酸	0.05

実施例4

産物：Echinacea経口スプレー

成分：	%
脱イオン水	74.85
グリセリン	15.00
ポリソルベート-20	2.50
レシチン	1.50
Flavor Ctrus	0.75
柑橘類種子抽出物	0.50
酢酸トコフェロール	0.25
天然甘味料(ステビア)	0.25

ソルビン酸カリウム	0.10
Echinacea Purpurea Augustifolia	4.30

実施例5

産物：カワ (Kava Kavaスプレー II)

成分：

脱イオン水	74.85
カワ抽出物	5.00
Echinacea抽出物	5.00
ショウキョウ抽出物	1.00
Honey Clover	10.00
レシチン	0.50
コレステロール	0.05
酢酸ビタミンE	0.05
プロピレングリコール	0.50
ポリソルベート-20	0.50
ベンジルアルコール	0.50
安息香酸ナトリウム	0.10
ソルビン酸カリウム	0.10
Orange#52113-26	2.00

実施例6

産物：補酵素Q10スプレー

成分：

脱イオン水	74.85
-------	-------

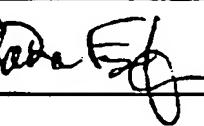
グリセリン	15.00
レシチン	0.50
補酵素Q10	4.30
ポリソルベート-20	0.50
天然オレンジ香料	0.75

柑橘類種子抽出物	0.50
ソルビン酸カリウム	0.10
酢酸トコフェロール	0.25
天然甘味料(ステビア)	0.25

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US97/06618

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(S) : A61K 9/127, 9/12 US CL : 424/450, 43, 45 According to International Patent Classification (IPC) or to both nations' classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/450, 43, 45		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) NONE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,049,389 A (RADHAKRISHNAN) 17 September 1991, abstract, Figure 2, column 9, line 35 through column 13, line 12, column 15, line 21 through column 16, line 22 and claims.	1 and 3-11, 13-24
Y	US 4,525,341 A (DEIHL) 25 June 1985, abstract and claims.	2
Y	US 4,892,883 A (CHATTERGEE et al) 09 January 1990, abstract, columns 1,2, 6 and claims.	2 and 12
Y	US 5,296,224 A (SCHWABE) 22 March 1994, abstract, columns 1-2, claims 10-13.	2 and 12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<ul style="list-style-type: none"> - special categories of cited documents *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier document published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified) *R* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other *T* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 		<ul style="list-style-type: none"> T later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but used to understand the principle or theory underlying the invention X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered as new or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone T* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art D* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 05 JUNE 1997	Date of mailing of the international search report 11 JUL 1997	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 308-2320	Authorized officer GOLLAMUDI S. KISHORE  Telephone No. (703) 308-2321	

フロントページの続き

(72)発明者 キス, スティーブン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94565,
ピットバーグ, キャニオン ウェイ 3086